

**ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

---

**CAMPUS DI CESENA**

**SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

Corso di laurea in Ingegneria Biomedica

**L'UTILIZZO DELL'ANIDRIDE  
CARBONICA COME NUOVO MEZZO  
DI CONTRASTO IN ANGIOGRAFIA**

Elaborato in

Laboratorio di Ingegneria Biomedica

Relatore

Prof.ssa Cristiana Corsi

Tesi di

Carolina Scandellari

---

**ANNO ACCADEMICO 2015/2016**

**SESSIONE II**



Alla mia famiglia, che ha creduto in me  
anche quando non l'ho fatto io.

E a me stessa,  
per ricordarmi di non pensarlo più.

## Parole chiave

Anidride Carbonica

Mezzo di contrasto

Angiografia RX

# INDICE

<b>Introduzione.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Angiografia.....</b>	<b>8</b>
1.1 Principi fisici.....	8
1.2 Mezzi di contrasto e tossicità.....	11
<b>2. Angiografia con utilizzo dell'anidride carbonica.....</b>	<b>13</b>
2.1. Proprietà dell'Anidride Carbonica.....	13
2.1.1. Solubilità.....	15
2.1.2. Galleggiabilità.....	16
2.1.3. Compressibilità.....	18
2.1.4. Invisibilità.....	19
2.2 Modalità di iniezione.....	20
2.2.1 Linee di perfusione.....	21
2.2.2 Angiodroid.....	23
2.3 Tecniche di miglioramento dell'immagine.....	25
2.3.1 DSA.....	26
2.3.2 Stacking.....	28
2.4 Problematiche di utilizzo.....	30
2.4.1 Gas endogeni.....	30
2.4.2 Embolie.....	32
2.4.3 Altre controindicazioni.....	32

<b>3. Utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto.....</b>	<b>33</b>
3.1 CIN: contrast induced nephropathy.....	36
3.2 Dati tecnici per gli arti inferiori .....	39
3.3 Distretti cerebrali.....	42
3.3.1 Studio di Shifrin .....	42
3.3.2 Studio di Wilson e Boxer.....	44
 <b>Conclusioni.....</b>	 <b>47</b>

## **Riferimenti e Bibliografia**

## **Ringraziamenti**

# Introduzione

I mezzi di contrasto radioopachi sono tutt'ora largamente usati nell'imaging diagnostico di varie patologie del sistema circolatorio grazie alla grande risoluzione ottenuta e alla facilità di esecuzione dell'esame. Tuttavia molto spesso non si considera l'aspetto legato alla tossicità di quest'ultimi e alla difficoltà di eliminazione degli agenti di contrasto da parte dell'organismo, soprattutto in pazienti diabetici o con problemi renali. Infatti lo smaltimento del mezzo di contrasto è a carico del sistema renale e pazienti diabetici o con insufficienza renale non possono sottoporsi a questa tipologia di esami che prevedono l'utilizzo di mezzi di contrasto in sessioni ravvicinate o addirittura, in alcuni casi, tale tipologia di esame è a loro preclusa. L'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto elimina completamente il problema della tossicità delle sostanze comunemente usate in quanto atossica ed eliminabile tramite le vie aeree. In questo elaborato si discuterà delle principali proprietà dell'anidride carbonica e di come questa venga utilizzata come mezzo di contrasto in pazienti con le problematiche sopra citate, discutendo anche la problematiche ad essa connesse come il rischio di embolie e la difficoltà di ottenere un'immagine paragonabile a quelle ottenute con mezzi di contrasto standard. Sarà fatta anche una breve digressione sulle metodologie applicate per il miglioramento della qualità delle immagini ottenute utilizzando l'anidride carbonica come mezzo di contrasto e una panoramica sugli scenari applicativi con un approfondimento riguardante il distretto cerebrale che, come si vedrà, è la zona più problematica per l'utilizzo dell'anidride carbonica.

# 1. Angiografia

## 1.1 Principi fisici

L'Angiografia è una metodologia di imaging dell'apparato circolatorio che viene utilizzata anche durante indagini invasive, in tempo reale come, ad esempio l'inserimento di stent. Fornisce immagini digitali e ad alta risoluzione del distretto in esame. Si basa sul principio fisico della radiologia convenzionale in quanto utilizza la capacità dei diversi tessuti di assorbire i raggi X (radioopacità). La legge fisica che regola il meccanismo di assorbimento è la legge di Lambert-Beer

$$I=I_0e^{-\sum_i \mu_i X_{0i}}$$

dove  $I$  è l'intensità della radiazione ricevuta,  $I_0$  quella della radiazione emessa,  $\mu$  il coefficiente di assorbimento dei vari tessuti attraversati e  $X_0$  lo spessore attraversato dal fascio di raggi X. I coefficienti di assorbimento, insieme al voltaggio utilizzato, determinano quindi quanto un tessuto è in grado di assorbire i raggi X: maggiore è l'assorbimento e meglio visibile sarà questo tessuto nell'immagine finale. Sono riportati alcuni valori di  $\mu$  al variare del tessuto biologico e del voltaggio applicato. I mezzi di contrasto sono per lo più a base di Iodio, un elemento fortemente radioopaco in quanto ha un coefficiente di assorbimento ancora più elevato delle ossa.



## IMMAGINE RADIOLOGICA

Diversa opacità delle strutture biologiche  
(diverso **coefficiente di assorbimento**)

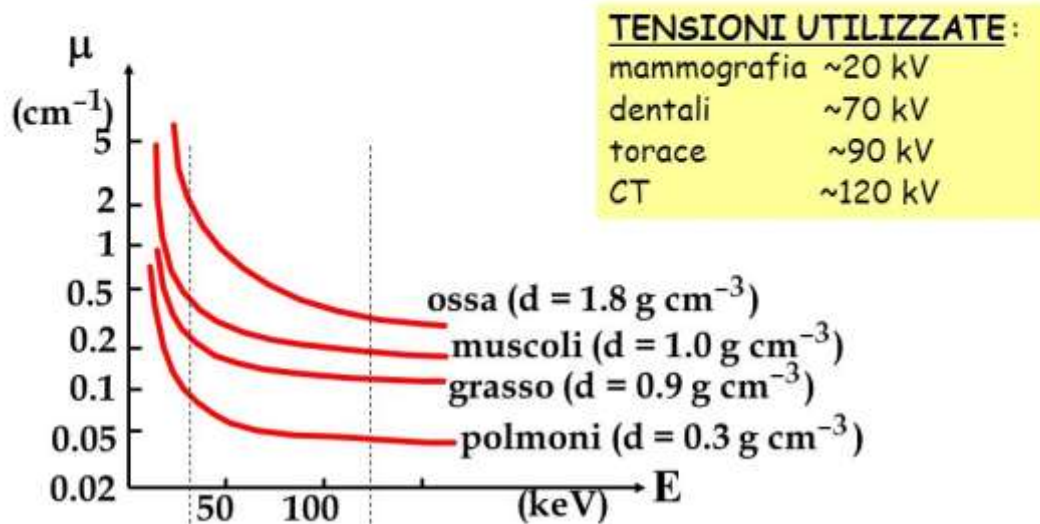


Fig.1 Grafico in cui sono riportati i valori del coefficiente di assorbimento di alcune strutture biologiche in funzione del voltaggio applicato

Iniettato direttamente nel flusso sanguigno si meschia con il sangue aumentandone la visibilità radiografica. L'immagine viene creata quando i raggi X vanno a colpire gli atomi di questi elementi che a loro volta emettono un'altra radiazione che va a colpire uno schermo radiografico (o flat panel nel caso di Digital Radiography) e che, in sede di acquisizione angiografica, viene digitalizzata e visualizzata sullo schermo per guidare il medico durante l'intervento. Normalmente, alle immagini evidenziate dal mezzo di contrasto viene sottratta un'immagine ottenuta prima dell'introduzione dell'agente di contrasto stesso, per rimuovere la contaminazione di strutture statiche dall'immagine che appariranno con la stessa intensità prima e dopo l'introduzione del mezzo di contrasto.

Questa tecnica viene denominata angiografia sottrattiva o DSA (*Digital Subtraction Angiography*). In figura 2 viene mostrato uno schema di sistema per acquisizioni angiografiche.

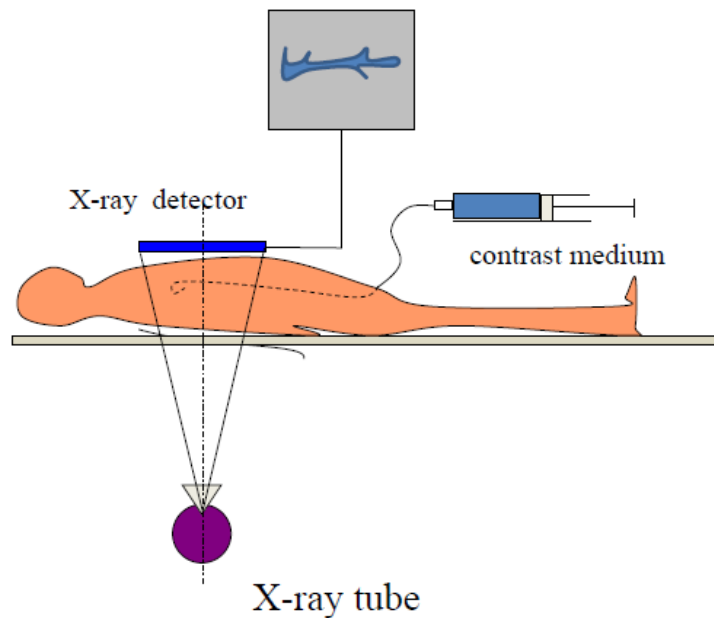


Fig.2 Rappresentazione schematica di un sistema di acquisizione angiografico.

Le immagini così ottenute esaltano le strutture d'interesse; in figura 3 vengono mostrati diversi esempi di immagini ottenibili con mezzo di contrasto iodato dei vari distretti corporei

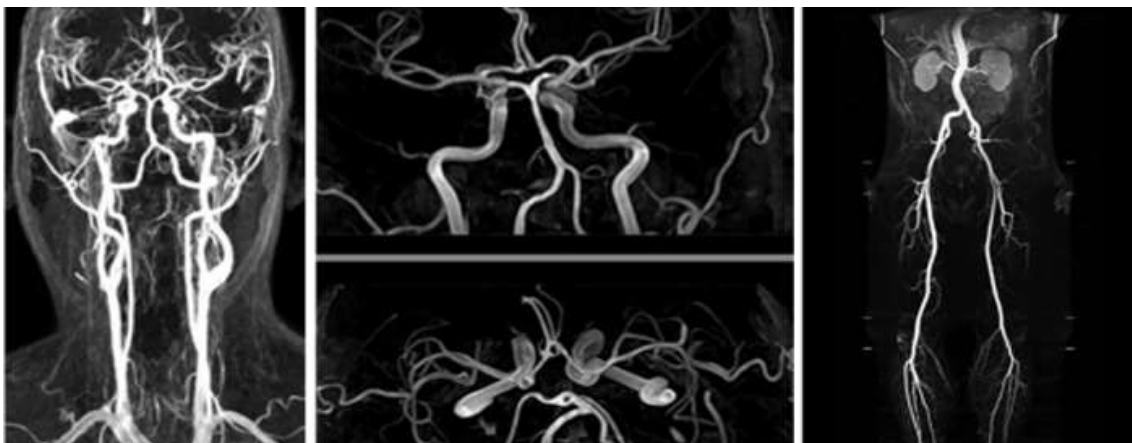


Fig.3 Immagini angiografiche ottenute con mezzo di contrasto iodato di: distretto cerebrale, reni, aorta addominale.

## 1.2 Mezzi di contrasto e tossicità

I mezzi di contrasto più utilizzati in angiografia sono a base di iodio o bario sotto forma di liquido incompressibile (come il sangue stesso) e vengono chiamati mezzi di contrasto positivi in quanto aumentano l'assorbimento delle radiazioni; queste sostanze vengono direttamente mescolati con il sangue tramite un'iniezione e dal livello della loro concentrazione dipende l'intensità dell'immagine radiografica. L'eliminazione di tali sostanze avviene principalmente tramite filtrazione renale e poi mediante urinazione e può durare anche diverse ore. In seguito all'iniezione del mezzo di contrasto possono verificarsi degli eventi avversi per il paziente soprattutto a livello renale (CIN: *Contrast Induced Nephropathy*). Uno studio del 1990 effettuato da Katayama [ref.1] su un campione molto vasto (337.647 pazienti) mostra le reazioni avverse ai mezzi di contrasto ionici e quelli non ionici, evidenziando come questi ultimi abbiano un'incidenza di effetti collaterali molto minore rispetto ai primi. Le reazioni avverse ai mezzi di contrasto ionici si attestavano al 12.66% contro il 3.33% di quelle dei mezzi di contrasto non ionici; le reazioni gravi o anche mortali poi si sono rivelate attorno allo 0.04% per i non ionici e allo 0.22% per quelli ionici. Gli organi più colpiti da questi effetti sono ovviamente i reni in quanto è sono i responsabili

dell'eliminazione delle sostanze tossiche. Questo stesso meccanismo di diffusione ionica negli organi tubulari, che funge da filtro per liberare l'organismo dalle sostanze dannose, determina l'entrata delle sostanze tossiche nelle cellule stesse dei reni e il loro ristagno in loco in quanto non assorbibili dall'organismo. Secondo recenti stime, per ogni paziente in dialisi ve ne sarebbero almeno 200 con un certo grado di compromissione della funzione renale in cui la somministrazione di mezzo di contrasto iodato non è indicata. Si ritiene che l'11% della popolazione statunitense (cioè 19 milioni di persone) abbiano una malattia renale [ref.2]. In Italia ci sono oggi 2 milioni e 200 mila pazienti con insufficienza renale cronica ma non ancora in dialisi; nel complesso, si stima la presenza di più di 300 milioni di pazienti portatori di un danno renale e non si può presupporre che nessuno di loro debba sottoporsi a un tipo di indagine diagnostica che richiede l'iniezione di un mezzo di contrasto. Inoltre c'è la possibilità che un paziente senza alcun problema legato ai reni sia allergico al mezzo di contrasto utilizzato. Considerati gli questi numeri sarebbe quindi importante trovare una strategia alternativa ai mezzi di contrasto radioopachi al fine di poter effettuare le indagini diagnostiche più adatte ai pazienti, riducendo anche i costi dell'erogazione

di tale prestazione in quanto i mezzi di contrasto iodati sono molto costosi e facilmente deperibili.

## 2. Angiografia con utilizzo di anidride carbonica

### 2.1 Proprietà dell'anidride carbonica

Iniezioni intravenose di diossido di carbonio ( $\text{CO}_2$ ) sono state clinicamente usate per la prima volta negli anni '60 per delineare le vene epatiche e per diagnosticare malattie pericardiche. L'anidride carbonica, a differenza dei mezzi di contrasto 'classici', è un gas altamente comprimibile con una densità mille volte minore rispetto a questi e, soprattutto, non è radioopaca ma radiolucida. Con il termine "radiolucida" o "radiolucido" viene indicato un materiale trasparente ai fotoni della radiazione X che apparirà quindi sul radiogramma come una regione più scura: la  $\text{CO}_2$  viene per questo definita come mezzo di contrasto negativo in quanto non è in grado di assorbire la radiazione che la investe. La presenza di  $\text{CO}_2$  nei vasi sposta verso l'alto il flusso sanguigno, grazie ad algoritmi specifici vengono rilevate le piccole differenze di densità radiografica tra il tessuto molle circostante ed il gas. Tali algoritmi includono la tecnica della sottrazione digitale e altri metodi di miglioramento dell'immagine. Una volta che la  $\text{CO}_2$  ha spostato l'intero volume del sangue nel sito di indagine aumentarne la dose sarebbe inutile in quanto l'immagine non migliorerebbe.

Le principali proprietà dell'anidride carbonica sono:

- non determina allergie;

- non nefrotossica;
- rapido assorbimento;
- bassa viscosità;
- più facile da utilizzare con microcateteri e piccoli aghi;
- costo molto contenuto;
- galleggiabilità;
- compressibilità;
- invisibilità;
- gas endogeno;
- alta solubilità.

L'anidride carbonica è un ossido acido formato da un atomo di carbonio legato covalentemente a due atomi di ossigeno. Il suo coefficiente di assorbimento lineare è estremamente inferiore rispetto a quello dell'iodio (circa mille volte inferiore rispetto a un tessuto biologico). Di conseguenza, la CO<sub>2</sub> non assorbe i raggi X ma ne modifica la profondità di assorbimento. Inoltre la proprietà di galleggiabilità fa in modo che la diffusione della CO<sub>2</sub> non sia controllabile ma che si limiti ad andare verso l'alto; questo complica non poco l'aspetto riempitivo del lume da parte del mezzo di contrasto; tale problema viene spesso risolto mediante la movimentazione del paziente durante la procedura d'indagine.

In figura 4 viene riportato l'andamento del coefficiente di assorbimento lineare di alcune sostanze in funzione del voltaggio applicato. A differenza di quanto riportato in figura 1 possiamo evidenziare quanto maggiore sia il coefficiente di assorbimento dello iodio soprattutto rispetto alla CO<sub>2</sub> e come tale coefficiente vari quando viene inserito nel flusso sanguigno

ottenendo una media tra lo iodio puro e il sangue semplice (la voce *Mixture*).

### Comparison of linear absorption coefficients

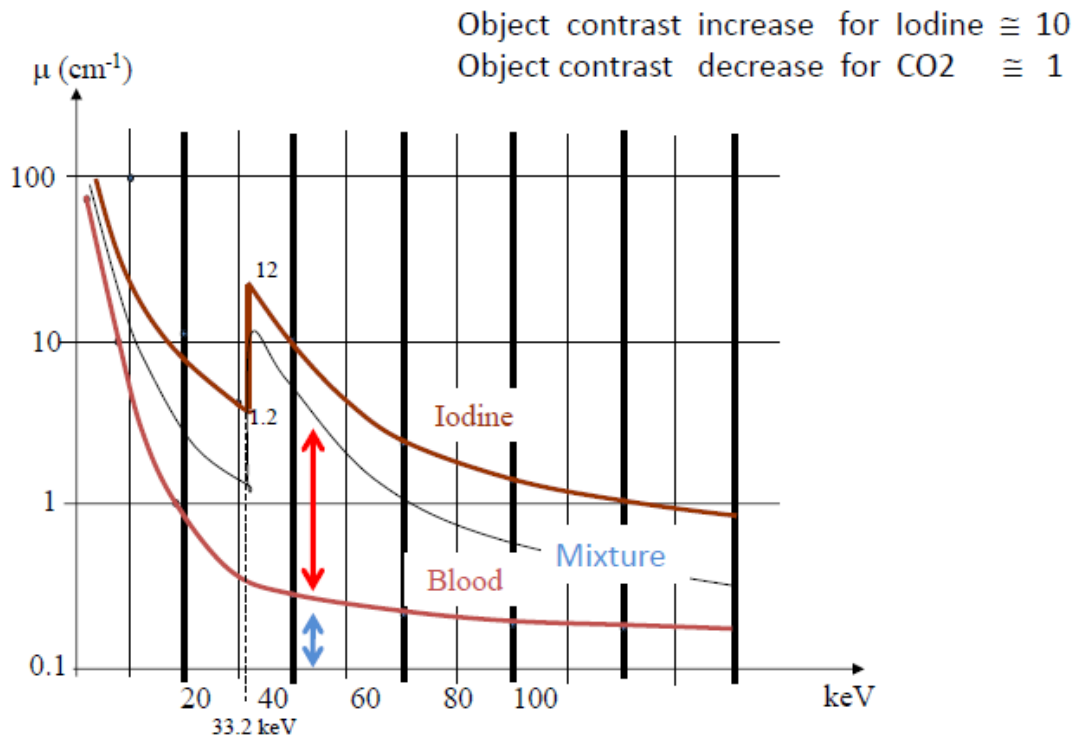


Fig.4 Confronto tra i coefficienti di assorbimento lineari di alcune sostanze utilizzate come mezzo di contrasto

Verranno trattate ora alcune delle principali proprietà dell'anidride carbonica.

#### 2.1.1 Solubilità

L'anidride carbonica è 28 volte più solubile dell'ossigeno (0,87 contro 0,03 per l'ossigeno). Questa proprietà è fondamentale in quanto permette che non si verifichino delle embolie a seguito dell'iniezione. Inoltre è importante considerare la velocità con cui l'anidride carbonica viene espulsa dall'organismo e la localizzazione del sito stesso di iniezione: ad

esempio 5 mL di CO<sub>2</sub> nel tratto polmonare impiegano 45 secondi per scomparire ma la stessa quantità di CO<sub>2</sub> nell'atrio destro impiega più tempo. Per migliorare la qualità dell'immagine possono essere effettuate iniezioni multiple con pause di 1-2 minuti tra queste. Nonostante la grande solubilità il rischio di embolia o ischemia non è del tutto eliminato; mediante opportune strategie che riguardano il controllo dei volumi di CO<sub>2</sub> che vengono immessi (0.2-1.6 cc/kg è una dose considerata accettabile), l'aumento dell'intervallo tra le iniezioni fino a 3-5 minuti in pazienti con problemi polmonari, quali enfisema o ipertensione polmonare, il monitoraggio tramite fluoroscopia e l'aspirazione della CO<sub>2</sub> qualora si rendesse necessaria, si minimizza il rischio di embolia e/o ischemia.

### 2.1.2 Galleggiabilità

Quando la CO<sub>2</sub> è immersa in un liquido le bolle di gas si dirigono verso l'alto in quanto la forza esercitata in quella direzione dal fluido è più forte del peso della CO<sub>2</sub> stessa. E' proprio questa la proprietà che fa spostare il sangue all'interno dei vasi ma che crea anche problemi dal punto di vista di formazione dell'immagine. Infatti il flusso delle bolle non può essere indirizzato da un operatore ma seguirà la sua tendenza naturale ad andare verso l'alto con il rischio di non riempire completamente il lume del vaso come si può vedere in figura 5 in cui, al variare del diametro del vaso e della quantità di CO<sub>2</sub> iniettata, si avrà un riempimento totale o parziale. Quindi da prendere in considerazione durante l'indagine angiografica con mezzo di contrasto l'anidride carbonica, sono la grandezza del vaso e il volume di anidride carbonica che viene iniettato. Per risolvere il problema di eventuali "buchi" di CO<sub>2</sub> bisogna spostare il paziente inclinandolo a



destra e a sinistra: con un'inclinazione di circa 30°; in tal modo si ottiene un cambio del profilo del flusso del sangue e della CO<sub>2</sub> in cui il secondo supera il primo permettendo una localizzazione più precisa delle bolle di anidride carbonica e un migliore riempimento del vaso.

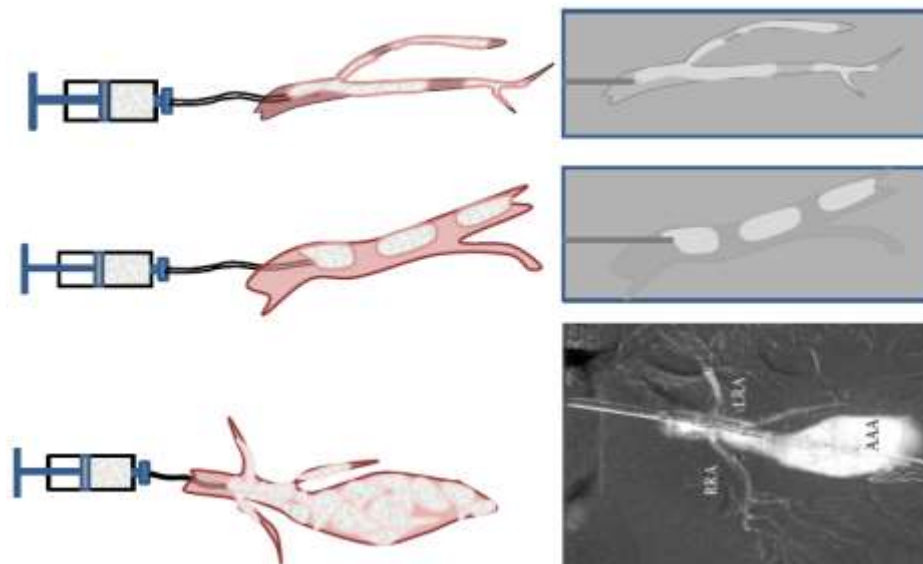


Fig.5 Esempi di riempimento dei vasi dalla CO<sub>2</sub> iniettata

Senza invece tener conto della grandezza del vaso, le bolle di CO<sub>2</sub> mostrano un profilo di flusso parabolico lungo la parte anteriore del vaso (parte indipendente) con una disposizione discontinua del fluido nella parte posteriore (dipendente). Lo spessore del fluido nella parte dipendente è funzione anche del diametro del vaso crescendo di pari passo con la larghezza del vaso stesso: in un vaso di 15,9 mm di diametro il lume si riempie di gas al 65% con un aumento all'85% se il paziente viene inclinato di 15°. La galleggiabilità porta quindi a mostrare meglio il corso dei vasi anteriori al sito di iniezione e, se sommata all'anatomia del sito di operazione e all'iniezione di un volume eccessivo, può portare alla formazione del "trapping", cioè alla formazione di sacche dovute

all'intrappolamento delle bolle di gas che potrebbero portare a un'ischemia.

### 2.1.3 Compressibilità

La compressibilità della CO<sub>2</sub> può portare a una somministrazione esplosiva e incontrollata che può causare dolore al paziente e un deterioramento delle immagini. La Legge di Boyle afferma che, a temperatura costante, il volume di un gas V è inversamente proporzionale alla sua pressione p:

$$pV=\text{costante}$$

Quindi, con la somministrazione, la pressione aumenta quando viene spinto il pistone della siringa di iniezione e il volume diminuisce. Quando il gas compresso esce dal catetere a una pressione minore il volume si espande (somministrazione esplosiva) e, nel caso di volumi eccessivi, può causare sia dolore al paziente sia una minore qualità dell'immagine. La compressibilità può inoltre causare un reflusso del gas molto dannoso in quanto si potrebbe ricadere nel trapping e quindi di nuovo nel rischio di ischemia. Queste problematiche sono facilmente risolvibili utilizzando un sistema di somministrazione controllato (che verrà trattato in seguito) e non compresso, epurando il catetere prima dell'utilizzo per evitare pericolose contaminazione con l'aria dell'ambiente molto meno solubile della sola CO<sub>2</sub>.

#### 2.1.4 Invisibilità

Sebbene questa proprietà possa sembrare secondaria non lo è affatto; infatti non è possibile individuare nell'ambiente eventuali contaminazioni o perdite. La contaminazione può essere presente ad ogni livello delle linee di somministrazione (linea di perfusione) partendo dal cilindro contenente la CO<sub>2</sub>, fino ai cateteri o alle valvole. Per prevenire la contaminazione bisogna mettere in pratica alcuni accorgimenti come l'utilizzo di una sorgente monouso di CO<sub>2</sub> (al momento sono in corso studi sull'utilizzo di cilindri riutilizzabili ma i risultati non ne fanno prevedere un loro prossimo utilizzo in quanto presentano tracce di ruggine e particolati impuri), di un sistema di somministrazione chiuso che preveda possibilmente l'eliminazione dei rubinetti presenti sulla linea (dannosi in quanto il contenuto del cilindro al 100% anidride carbonica viene a contatto con l'aria dell'ambiente che contiene molti altri elementi quali ossigeno, azoto, polveri, ecc.) e delle connessioni in colla per prevenire sia contaminazioni che fuoriuscite di gas. La purezza della CO<sub>2</sub> può essere determinata tramite una fluoroscopia dell'arteria polmonare principale dopo un'iniezione di 10-15 ml [ref.3] di anidride carbonica in una vena centrale. Le bolle di gas sono di solito visibili nell'arteria polmonare subito dopo l'iniezione e si dissolvono in 15-20 secondi. Se il gas rimane visibile per più di 30 secondi allora potrebbe essersi verificata una contaminazione dell'anidride carbonica e il sistema di somministrazione deve essere controllato per assicurarsi che le connessioni siano strettamente legate.

## 2.2 Modalità di iniezione

Le applicazioni cliniche di questa tecnica, come già detto, risalgono agli anni '60-'70, quando una delle più grandi problematiche era ancora il metodo di somministrazione della CO<sub>2</sub>: infatti se somministrata troppo in fretta può fuoriuscire in maniera esplosiva causando dolore e malessere nel paziente nonché una scarsa qualità dell'immagine. Inoltre è molto difficile dosare esattamente il volume iniettato e prevedere quanto ne andrà ad occupare all'interno del paziente. La somministrazione ideale, sarebbe infatti, una somministrazione costante e controllata senza volumi eccessivi di gas. Le prime linee di perfusione erano delle semplici siringhe manuali nella quali era contenuta la CO<sub>2</sub>; queste erano collegate ad un catetere all'interno dei vasi della zona da indagare. Queste tecniche però non erano sicure e portavano per lo più a risultati mediocri e spesso a dover ripetere anche l'esame. Negli anni '70 ci furono poi diverse innovazioni come l' *Angio Standard Injector* e le prime sperimentazioni di cilindri contenenti CO<sub>2</sub>; questo sviluppo è continuato anche negli anni '80 quando si sono realizzati i primi rudimentali sistemi di somministrazione elettronica, simili a quelli odierni. L'ultima innovazione in questo campo è *Angiodroid*, un sistema di iniezione elettronico, 100% digitale e di facile utilizzo progettato da un'azienda di Bologna (che verrà trattato nel seguito dell'elaborato).

La compressibilità dell'anidride carbonica complica non poco la sua somministrazione in quanto l'operatore non si trova mai a piena conoscenza del volume che sta iniettando, in quanto piccoli volumi ad alta pressione possono rivelarsi grandi a basse pressioni (si ricordi la legge di

Boyle trattata precedentemente). I cilindri utilizzati in medicina contengono 3 milioni mL di CO<sub>2</sub> ad alta pressione e se questi vengono collegati direttamente con un catetere angiografico o se si verifica un malfunzionamento nel regolatore di pressione del cilindro stesso, l'intero sistema circolatorio potrebbe essere invaso dal gas portando a dolore e potenzialmente anche alla rottura dei vasi stessi. La somministrazione esplosiva, accennata in precedenza, si verifica per lo più con l'utilizzo delle siringhe standard: studi ed esperimenti [ref.4] hanno dimostrato che il 95% del volume di CO<sub>2</sub> è somministrato in soli 0.5 secondi considerando la durata totale di somministrazione di 4 secondi. Questo flusso estremamente alto e improvviso di CO<sub>2</sub> potrebbe anche causare anni al sito di iniezione. Questo fenomeno, dal punto di vista fisico, si verifica quando la pressione generata nella siringa supera la resistenza del fluido nel catetere, a questo punto la CO<sub>2</sub> iniettata si espande rapidamente causando "un'esplosione". Queste problematiche sono state risolte con lo sviluppo di iniettori dedicati e con lo sviluppo di sistemi di somministrazione chiusi dove l'anidride è contenuta in una sacca di plastica sterile, che viene somministrata in volumi controllati e non compressi di CO<sub>2</sub> in grado di fermarsi se rilevano pressioni eccessive.

### 2.2.1 Linee di perfusione

Il sistema "classico" di somministrazione è tramite una linea di perfusione chiusa in modo da prevenire contaminazioni. Questo presenta delle valvole anti reflusso che impediscono al gas o al sangue di tornare indietro; la velocità di somministrazione deve essere costante e i cateteri ben posizionati all'interno dei vasi del paziente. La sacca di plastica monouso e sterile impedisce che ci siano delle contaminazioni, i rubinetti

e le valvole di arresto invece servono a far partire e fermare il flusso di gas; spesso poi, servendo appunto da connessioni e quindi potenzialmente collegate con l'ambiente esterno, sono anche assicurate con coperture in colla. La riserva di anidride carbonica nella sacca di plastica è di 1500 mL ed è mantenuta flaccida; la siringa di spurgo (*purge syringe*) invece, di 3 mL, serve per riempire completamente il catetere angiografico e a rimuovere i residui di sangue o di sali. La siringa di somministrazione invece viene riempita di CO<sub>2</sub> non compressa cosicché venga iniettato un volume noto. Questo sistema di somministrazione non risolve però i problemi precedentemente trattati quali la somministrazione esplosiva, dolore per il paziente e quindi il bisogno di istruire molto accuratamente il personale sanitario che è presente in sala per tutta la durata dell'esame diagnostico ed è esposto ai raggi X per un periodo piuttosto lungo. Inoltre l'esame è strettamente dipendente dall'esperienza dell'operatore in quanto è lo stesso che regola la velocità di deflusso del gas nei vasi. Nonostante venga ancora adesso utilizzato come metodo di somministrazione per la CO<sub>2</sub> molte delle problematiche legate alle proprietà dell'anidride carbonica non sono state superate.

Tutte queste necessità hanno portato allo sviluppo di una metodologia di somministrazione automatica e controllata. Di seguito è riportato un breve schema di una classica linea di perfusione dove si può vedere la sacca contenente il gas, la siringa di somministrazione e quella di spurgo, i cateteri e le valvole anti-reflusso (figura 6).

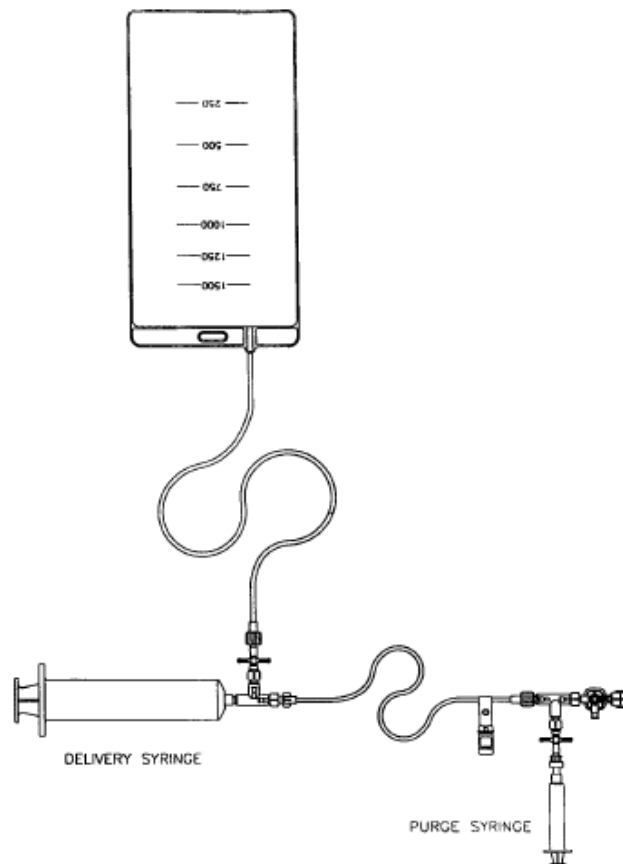


Fig. 6 Schema di una linea di perfusione in cui sono evidenziate la sacca contenente il gas, la siringa di somministrazione e quella di spurgo, i cateteri e le valvole anti-reflusso.

### 2.2.2 Angiodroid

Angiodroid è una start-up fondata nel Luglio 2013 da SparkBio insieme alla regione Emilia-Romagna e all'Università di Bologna. Si tratta del primo sistema digitale di somministrazione di anidride carbonica per indagini angiografiche, radiologiche e di chirurgia vascolare. Le sue principali caratteristiche sono l'automaticità, la sicurezza e la facilità di utilizzo da parte del personale sanitario. Grazie all'utilizzo di questo macchinario viene soprattutto eliminato il problema del rilascio incontrollato di gas nei vasi che possono portare anche alla rottura del vaso stesso e, altro aspetto di importanza non secondaria in ambiente

ospedaliero, diminuisce il periodo di training del personale dando così più fiducia nella procedura da parte dei medici stessi e più tempo per concentrarsi sulla diagnosi. La sicurezza è data dal fatto che è possibile impostare da parte dell'operatore la pressione desiderata e il volume da immettere, rendendo così l'esame ripetibile e indipendente dalla mano dell'operatore stesso; inoltre questa tecnologia impedisce anche all'aria dell'ambiente di entrare nei vasi in quanto si tratta di un sistema chiuso e controllato comprensivo della bombola di gas stessa e di un sistema di pulizia del circuito interno. Grazie a tutte queste caratteristiche in aggiunta a un sistema di miglioramento digitale delle immagini, produce delle immagini di qualità del tutto paragonabili a quelle ottenute con il mezzo di contrasto standard. Le impostazioni dei parametri quali velocità di iniezione, pressione e volume sono semplicemente inseribili su un monitor digitale touch-screen. La sua completa automaticità fa anche in modo che la dose di radiazione assorbita sia dal paziente che dell'operatore diminuisca sensibilmente in quanto i tempi di indagine vengono ridotti (compresa anche la ripetitività dell'esame stesso in caso di immagine poco chiara) e l'operatore può anche lasciare momentaneamente la sala evitando sensibilmente l'esposizione. Insieme al macchinario vengono utilizzati anche dei kit monouso contenenti la linea di connessione e dei cateteri da 4 French. In figura 7 si possono vedere il monitor digitale e il corpo centrale di Angiodroid contenente anche la bombola di CO<sub>2</sub>.





Fig.7 Angiodroid: monitor digitale e corpo centrale del sistema, contenente la bombola di CO<sub>2</sub>.

### 2.3 Tecniche di miglioramento dell'immagine

La migliore caratteristica delle immagini mediche di tipo digitale risiede nella possibilità di essere elaborate e migliorate al computer, anche in una fase successiva all'acquisizione dei dati, mediante l'utilizzo di opportuni algoritmi numerici, riuscendo ad avere informazioni più precise e rispetto a metodologie d'esame più obsolete e meno chiare. Lo sviluppo di questi algoritmi è stato quasi contemporaneo all'avvento dell'angiografia digitale. Con il successivo affinamento delle tecniche radiologiche, si sono sviluppate nuove metodiche di ripresa, fino ad arrivare alle tecniche digitalizzate che permettono di studiare la dinamica circolatoria ed apprezzare la funzionalità dei vasi in maniera meno invasiva, diminuendo

la dose del mezzo di contrasto e il tempo di esposizione ai raggi X. I fotogrammi oggi non vengono più salvati su lastre o pellicole, ma su CD-ROM o analoghi supporti di memoria con la possibilità di ottenere immagini dinamiche, con risoluzione temporale media di 30 immagini al secondo, in grado di visualizzare anche la velocità con cui il bolo di mezzo di contrasto si muove all'interno del vaso.

Prima dell'avvento di tecniche di miglioramento dell'immagine a partire dagli anni '80, l'utilizzo della CO<sub>2</sub> come mezzo di contrasto era molto più ridotto a causa della scarsa qualità ottenuta. Le principali tecniche migliorative sono la *Digital Subtraction Angiography (DSA)* e lo *Stacking*.

### 2.3.1 Digital Subtraction Angiography

In questa tecnica sono previste diverse fasi di raccolta delle immagini: la prima immagine viene acquisita prima dell'iniezione del mezzo di contrasto, mentre la seconda viene registrata in un momento successivo all'iniezione. A questo punto si sottrae digitalmente la prima dalla seconda riuscendo ad evidenziare solo i vasi grazie alla presenza del mezzo di contrasto, mentre viene eliminato il segnale del tessuto circostante. Di seguito viene riportato uno schema del funzionamento del principio della DSA e un'immagine di un piede ottenibile con questa tecnica (figura 8).

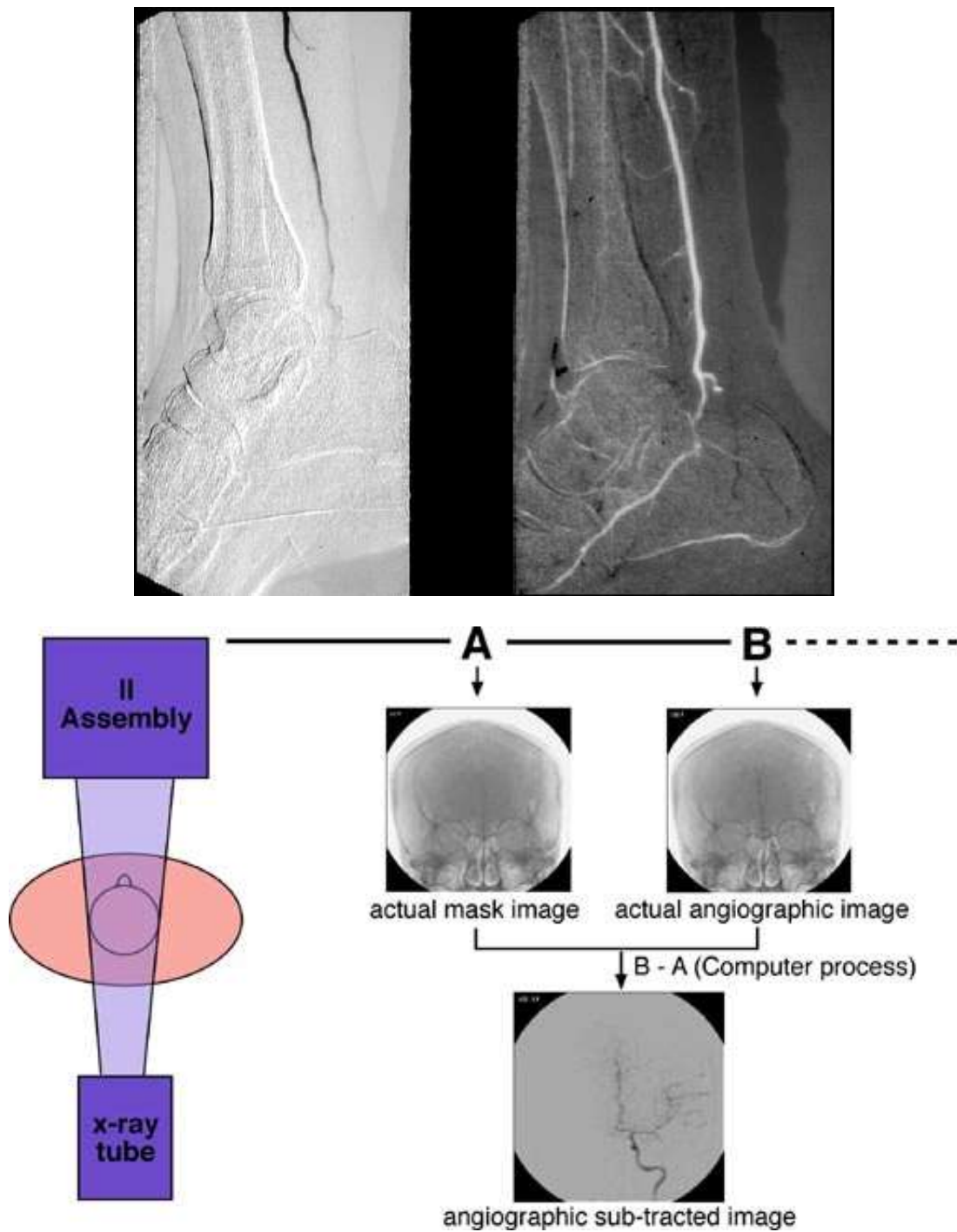


Fig.8 In alto: esempio di DSA applicato ad una angiografia del piede; in basso: rappresentazione schematica dell'acquisizione con DSA. A è la prima immagine acquisita senza mezzo di contrasto, B invece è acquisita con mezzo di contrasto. L'immagine finale è ottenuta sottraendo digitalmente A da B.

### 2.3.2 Stacking

Lo stacking è un algoritmo che può essere applicato anche in associazione alla DSA. Letteralmente stacking significa sovrapporre, e questa tecnica, utilizzata anche in fotografia, consente infatti di sovrapporre più immagini della stessa zona in esame ma con un fuoco diverso: prendendo quindi più immagini dello stesso soggetto fuochi diversi e sovrapponendole si ottiene una sola immagine nitida in ogni punto migliorando sensibilmente la qualità dell'immagine. In figura 9 sono riportati due esempi di immagini relative al distretto circolatorio degli arti inferiori migliorate utilizzando questa tecnica.



Fig.9 Le immagini rappresentano due diverse sezioni degli arti inferiori; ognuna è divisa in due sezioni in cui l'immagine più a sinistra non presenta algoritmi di miglioramento mentre a quella più a destra di ogni immagine è stato applicato un algoritmo di stacking.

Insieme quindi DSA e Stacking permettono un grande miglioramento dell'immagine. In figura 10, è riportato un breve schema che ne descrive l'utilizzo simultaneo.

## CO2 image enhancement

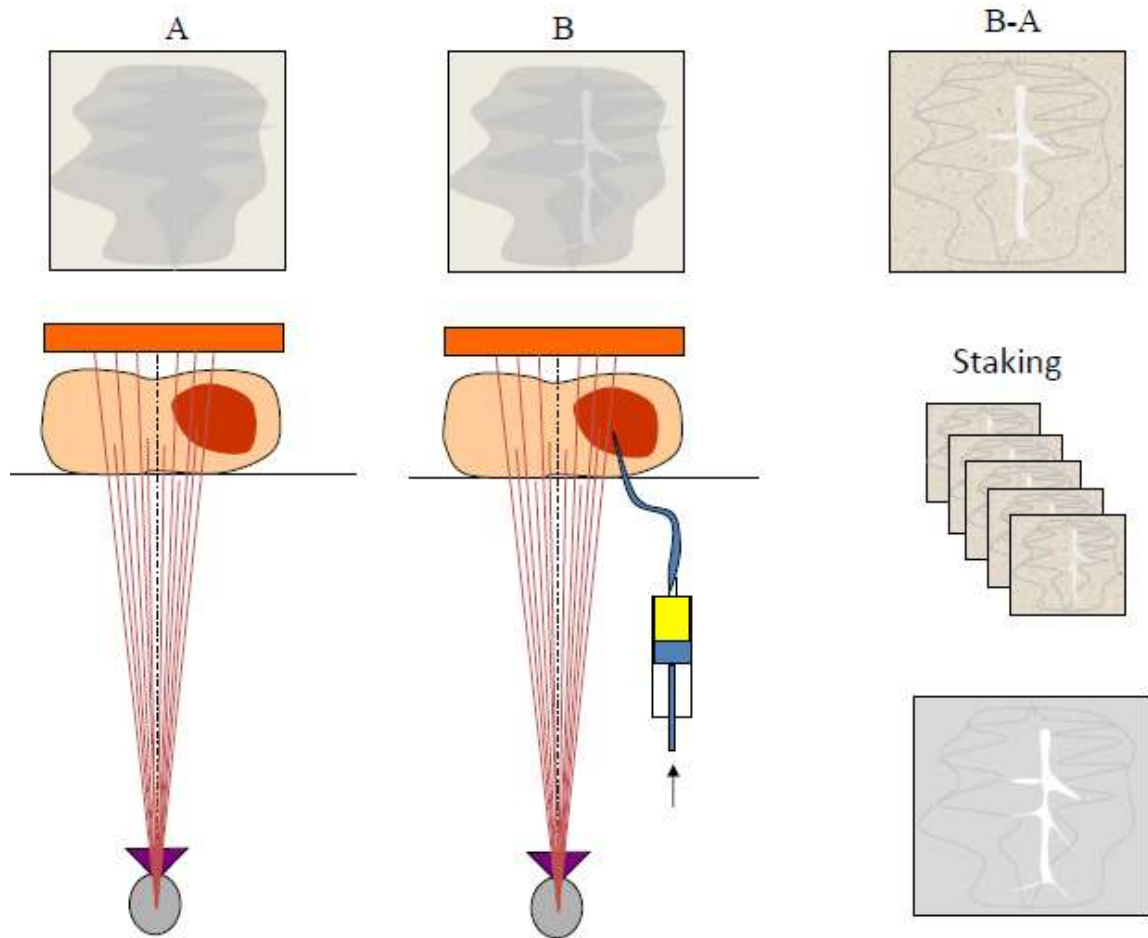


Fig.10 Schema dell'utilizzo simultaneo delle tecniche di DSA e stacking applicate per migliorare la qualità delle immagini angiografiche acquisite utilizzando come mezzo di contrasto l'anidride carbonica.

Sempre in figura 10 si può vedere come venga “scattata” la prima istantanea senza mezzo di contrasto ottenendo l'immagine A, poi venga scattata nella stessa posizione con il mezzo ottenendo così B. A questo punto viene effettuata la DSA e poi lo Stacking per ottenere alla fine un'immagine nitida e chiara della zona in esame.

## 2.4 Problematiche di utilizzo

Sono state fino ad ora esaminate le principali proprietà dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto e sono state illustrate le ragioni per cui viene utilizzata in alcuni casi clinici e in che modo viene effettuato l'esame diagnostico. Si vogliono esaminare ora brevemente le problematiche relative all'uso di questo mezzo di contrasto, oltre alla già trattata difficoltà di somministrazione, quali l'endogenicità del gas stesso, il rischio di embolie, la scarsa possibilità di utilizzo a livello cerebrale e la difficoltà di utilizzo nel caso di problemi polmonari.

### 2.4.1 Gas endogeni

All'interno del nostro corpo sono presenti dei gas in diversi distretti come polmoni e intestino. Per le indagini angiografiche il problema più grande è dato quando si vogliono ottenere delle buone immagini del distretto addominale in quanto i gas intestinali possono interferire deteriorando così la qualità dell'immagine come si può vedere in figura 11.

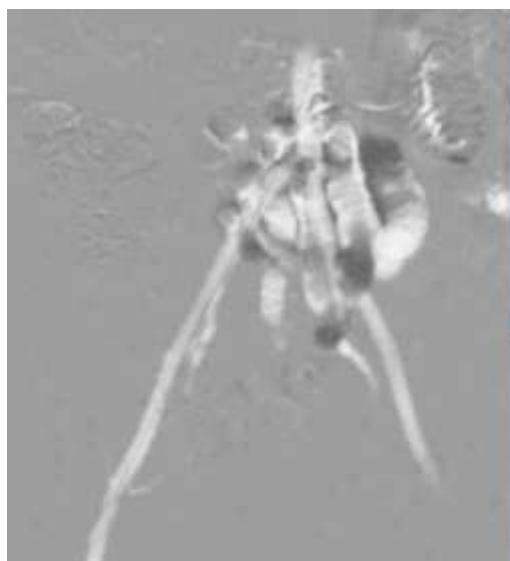


Fig. 11 Angiografia addominale fortemente deteriorata dal rumore causato dai gas intestinali.

Per spostare i gas intestinali si può utilizzare un *paddle* (letteralmente pagaia) che si preme sull'addome dei pazienti applicando una compressione guidata durante un esame del tratto gastro-intestinale. Il paddle è gonfiato sotto il paziente per aumentare la pressione in un'area concentrata o, alternativamente come si vede in figura 12, un paddle di tipo *ballon* viene gonfiato e posizionato sull'addome del paziente e gonfiato. A questo punto l'intensificatore di immagine viene delicatamente abbassato sul paddle per mantenerlo in posizione, e si utilizza la fluoroscopia per controllare la posizione del paddle e per visualizzare la pressione minima richiesta per disperdere il gas nelle anse intestinali sovrastanti. Il paddle deve essere tenuto molto fermamente in quanto per ottenere l'immagine finale verrà sottratto digitalmente.



Fig.12 Paddle di tipo ballon che viene schiacciato e mantenuto in posizione sul paziente

Un altro stratagemma è l'utilizzo di iniezioni di glucagone. Questo farmaco infatti causa un'ipotonia della muscolatura liscia della parete intestinale rendendola quindi più distensibile e più propensa a svuotarsi naturalmente.

#### 2.4.2 Embolie

Un'embolia gassosa è un'ostruzione del lume del vaso sanguigno da parte di coaguli di gas. Questo può risolversi da sola o determinare ischemia, cioè una mancanza di flusso di ossigeno ad un tessuto fino ad arrivare all'infarto del tessuto stesso. Ovviamente una grande problematica dell'utilizzo dell'anidride carbonica è proprio questa: si pensi alle famose "bolle d'aria" che si cerca sempre di evitare nel caso di flebo o di somministrazioni con siringhe. Per questo motivo non si deve utilizzare la CO<sub>2</sub> a livello dell'aorta toracica, delle arterie coronariche e nella circolazione cerebrale a causa della sua potenziale neurotossicità ed embolismo arterioso che può causare ischemia miocardica, perdita di coscienza e anche morte. L'anidride carbonica non deve essere iniettata nemmeno nell'aorta addominale se il paziente si trova in posizione prona, in quanto il gas potrebbe andare a riempire le arterie lombari e causare ischemia del midollo spinale; oppure se il paziente ha la testa elevata rispetto al corpo in quanto il gas potrebbe fluire nella direzione opposta al flusso sanguigno e arrivare fino al cervello. In generale si tende ad effettuare questo tipo di procedura solo al di sotto del diaframma.

#### 2.4.3 Altre controindicazioni

Nel caso il paziente fosse sottoposto ad anestesia ad ossido nitroso è fortemente sconsigliato l'utilizzo della CO<sub>2</sub> in quanto l'ossido nitroso ha la



capacità di diffondere nelle bolle di anidride carbonica causando l'aumento di volume del gas stesso che può causare un accumulo di vapori (*vapor lock*) nelle arterie polmonari.

Altre controindicazioni includono ipertensione polmonare e malattie polmonari ostruttive. Le iniezioni di CO<sub>2</sub> infatti nelle quantità usate in diagnostica possono aumentare la pressione delle arterie polmonari (motivo per cui le iniezioni dovrebbero essere separate da 3-5 minuti per prevenire accumuli di gas) e aumentare il rischio di vapor lock. Questo nel caso di una precedente compromissione della funzione respiratoria possono causare gravi danni al paziente.

### 3. Utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto

Le applicazioni dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto sono numerose e svariate ma anche con diverse limitazioni (alcune delle quali sono state elencate in precedenza). Questo capitolo si pone l'obiettivo di elencare brevemente i principali campi di applicazione con un approfondimento sull'utilizzo in pazienti a rischio di CIN e a livello degli arti inferiori in pazienti affetti da diabete. Altro obiettivo è l'analisi di un possibile utilizzo a livello cerebrale dove tutt'ora è improponibile effettuare angiografie con l'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto. Vediamo ora un breve elenco dei principali campi di applicazione che include diagnosi e interventi a livello delle arterie (figura 13), oncologia interventistica, interventi e diagnostica venosa, pazienti sottoposti a dialisi, interventi, imaging e embolizzazione della vena Porta.

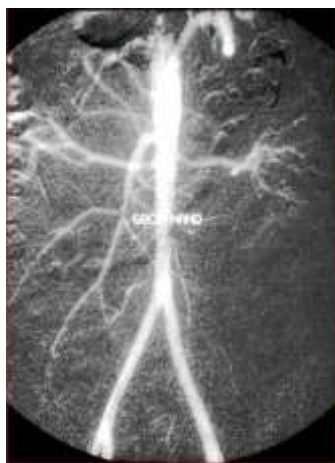


Fig.13 Angiografia aortoiliaca effettuata con anidride carbonica

L'oncologia interventistica radiologica è una metodologia piuttosto moderna di trattamento dei tumori specialmente nel trattamento dei tumore primitivi e metastatici del fegato, nel trattamento non chirurgico del piccolo tumore renale e delle metastasi polmonari. Qui l'importanza delle metodologie di imaging sta proprio nella loro capacità di guidare in tempo reale e con estrema precisione le fasi dell'intervento, dalla localizzazione alla rimozione del tumore, che viene per lo più trattato tramite aghi e non attraverso tagli chirurgici risultando così molto meno invasivo. In casi come questi non è da sottovalutare l'importanza di non andare ad appesantire il lavoro di smaltimento che deve essere svolto da organi quali il fegato e i reni nel caso venisse utilizzato un mezzo di contrasto tossico come quelli iodati.

Per quanto riguarda l'imaging del sistema venoso, un esempio riportato in figura 14; le regole di somministrazione sono analoghe a quelle precedentemente descritte: una somministrazione non esplosiva, lenta e delicata di 5-30 cc di anidride carbonica [ref.5], la possibilità di utilizzare anche quantità illimitate di mezzo di contrasto se vengono rispettati i

giusti tempi di pausa tra le varie iniezioni, migliore visualizzazione delle strutture centrali così come le collaterali. L'applicazione venosa si differenzia da quella arteriosa per due aspetti non trascurabili che possono anche essere visti come vantaggi: le vene possono essere più piccole delle arterie quindi per le vene minori si utilizzano volumi di gas più piccoli (5-20 cc in periferia, 20-50 cc nella vena cava inferiore [ref.6]): inoltre non occorre preoccuparsi di eventuali esposizioni delle arterie cerebrali se non in caso di fistole arteriovenose (le fistole sono dei collegamenti patologici che si vengono a creare tra due distretti che fisiologicamente non sarebbero comunicanti).

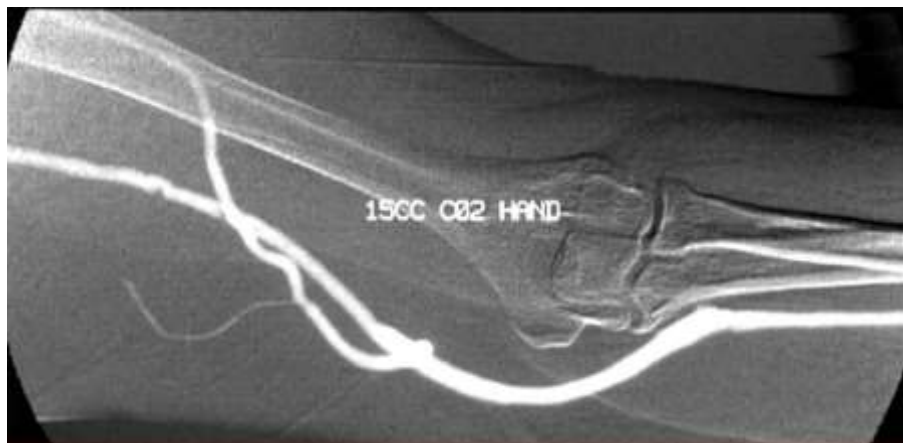


Fig.14 Venogramma di una mano effettuato con 15 cc di anidride carbonica.

L'embolizzazione è una procedura non-chirurgica, minimamente invasiva, di radiologia interventistica. Consiste nell'occlusione selettiva di vasi sanguigni grazie all'introduzione di emboli: questi, come detto precedentemente, si formano a causa di accumuli di gas rendendo quindi l'anidride carbonica molto adatta a questo tipo di operazione.

La venografia della vena Porta, figura 15, viene effettuata per diagnosticare trombosi o un suo restringimenti o come supporto ad indagini biotiche.

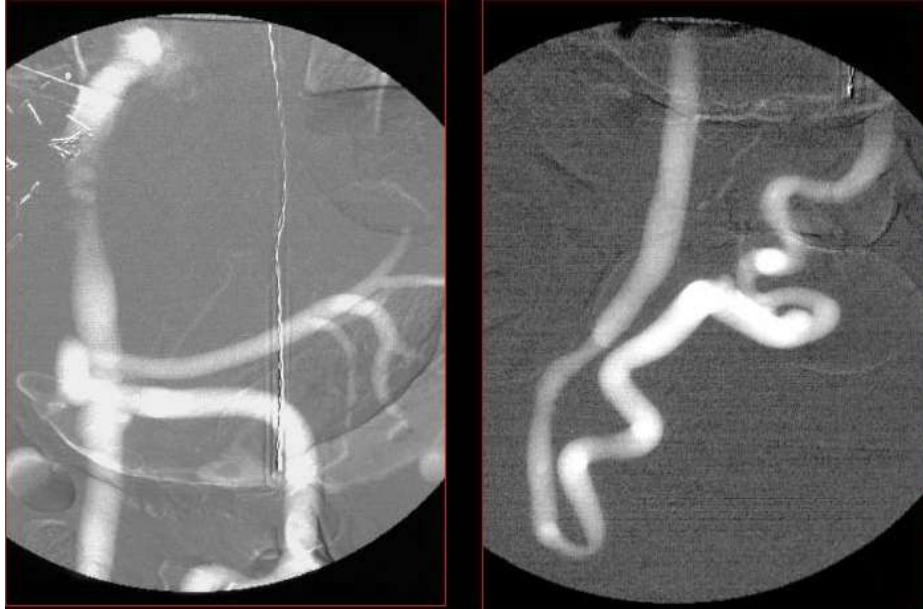


Fig. 15 Venogramma della vena Porta

### 3.1 CIN: contrast induced nephropathy

Le indicazioni di utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto sono: allergia al mezzo di contrasto iodato, insufficienza renale, procedure che prevedono l'utilizzo di elevati volumi di mezzo di contrasto, pazienti diabetici, ricerca di emorragie arteriali e in caso di interventi poco invasivi.

I mezzi di contrasto iodati causano un vero e proprio danneggiamento del tessuto renale (AKI-acute kidney injury) attraverso un meccanismo di reazioni a catena molto complesso che ha come fine l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la necrosi delle cellule tubulari del rene. Questa reazione dovuta all'effetto tossico del mezzo di contrasto iodato può

portare allo sviluppo di diverse patologie. Tra le più frequenti si ricordano: nefropatia diabetica, mieloma e deplezione (perdita di liquido e sodio) del volume intravascolare; la gravità di queste patologie è tipicamente correlata all'età del paziente, configurandosi come molto gravi o addirittura mortali superati i 70 anni di età.

In figura 16 è mostrato come il tasso di mortalità sia molto più elevato, poco sotto al 10%, in pazienti che si sono sottoposti ad un esame diagnostico utilizzando un mezzo di contrasto iodato che ha causato l'insorgere di gravi patologie. Pazienti che invece non si sono sottoposti ad esami con un mezzo di contrasto standard sviluppano un tasso di mortalità dopo un anno al di sotto del 3% [ref.7]. La pericolosità dei CIN è così elevata che sono state costruite delle vere e proprie scale che attribuiscono un punteggio ai diversi fattori di rischio del paziente e calcolano quindi la probabilità che si verifichi o meno un CIN.

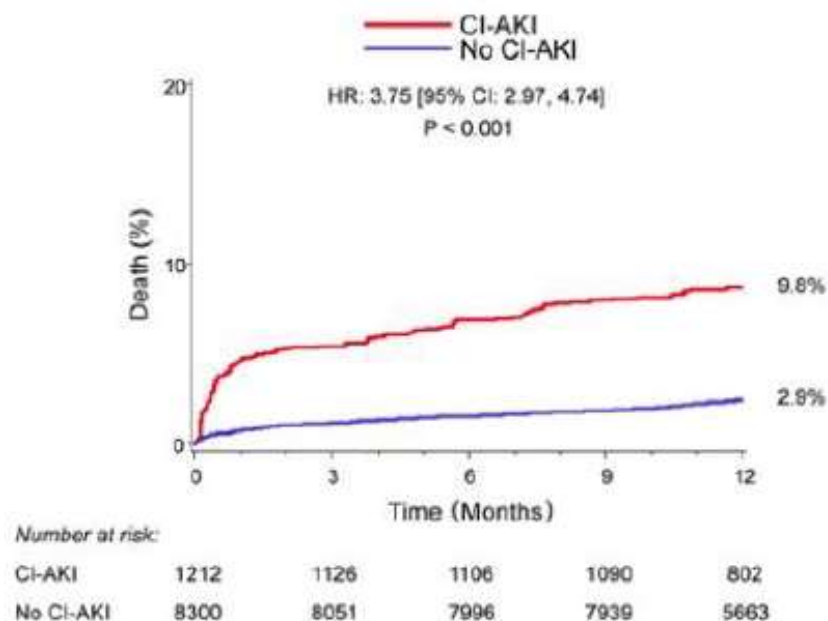


Fig.16 Grafico che mostra la relazione tra il tempo e il tasso di mortalità di pazienti che si sono sottoposti a esami che hanno portato a un CIN/AKI (curva rossa) e pazienti che non hanno subito patologie derivate da mezzo di contrasto (curva blu).

Un esempio di queste scale è la scala Mehran; questa assegna dei punteggi interi direttamente proporzionali ai fattori di rischio: ipotensione, presenza o meno dispositivi medici cardiaci e insufficienza cardiaca cronica (punteggio 5); età (maggiore di 75 anni, punteggio 4), presenza di anemia e diabete (punteggio 3); volume necessario di mezzo di contrasto per condurre l'analisi (1 punto ogni 100 cc<sup>3</sup>); creatinina sierica maggiore di 1,5 mg/dl (punteggio 4) o il tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) che ha punteggio 2 se compreso tra 40-60 ml/min, 4 se compreso tra 20-40 ml/min e 6 nel caso fosse minore di 20 ml/min. Tutti questi valori vengono poi inseriti in un algoritmo che darà come risultato un solo valore che discrimina il paziente in una delle quattro possibili categorie di rischio. Se il punteggio è inferiore a 5 allora il rischio di CIN si attesta al 7,5% e quello di dialisi allo 0,04%, in questo caso il paziente sarà inserito nella categoria a basso rischio; se il punteggio è compreso tra 6 e 10 allora il rischio di CIN sarà al 14% e quello di dialisi 0,12%, ponendo il paziente in una categoria a medio rischio. Un punteggio compreso tra 11 e 16 comporta un rischio di CIN al 26,1% e quello di dialisi a 1,09%, rendendo il paziente ad alto rischio; infine un punteggio maggiore o uguale a 16 collocherà il paziente nella categoria a rischio molto alto, con una probabilità di CIN al 67,3% e un rischio i dialisi al 12,6%. Sul sito [www.renalguard.com](http://www.renalguard.com) è possibile effettuare un calcolo qualitativo delle percentuali del rischio di CIN, di dialisi e di morte dopo un anno dall'esame semplicemente inserendo i valori richiesti.

Altro parametro che potrebbe influenzare la scelta dell'utilizzo o meno di un mezzo di contrasto iodato è il parametro dell'albuminuria combinato con uno dei parametri più importanti che è l'eGFR, l'indicatore principale della funzionalità renale. Anche l'albuminuria (presenza patologica della proteina albumina nelle urine) è un valore importante in quanto è uno dei primi campanelli di allarme nel caso di un'insufficienza renale cronica. In figura 17 è mostrata una tabella che mette in relazione queste due grandezze dando dei suggerimenti terapeutici sull'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto a svantaggio dei mezzi di contrasto a base di iodo.

		Albuminuria (mg / g)		
		< 30	30 - 299	> 300
eGFR (ml / min / m <sup>2</sup> )	> 90	Verde	Giallo	Arancione
	60 - 90	Verde	Giallo	Arancione
	45 - 59	Giallo	Arancione	Rosso
	30 - 44	Arancione	Arancione	Rosso
	15 - 29	Rosso	Rosso	Rosso scuro
	< 15	Rosso scuro	Rosso scuro	Rosso scuro

Fig.17 Verde=possibili complicazioni in pazienti con intolleranza al mezzo di contrasto iodato, giallo=l'anidride carbonica è suggerita come mezzo di contrasto, arancione=l'anidride carbonica è consigliata come mezzo di contrasto, rosso=l'anidride carbonica è fortemente consigliata come mezzo di contrasto, rosso scuro=l'anidride carbonica è l'unica opzione terapeutica [ref.8].

### 3.2 Dati tecnici per gli arti inferiori

Uno studio su un campione di 36 pazienti affetti da diabete con ischemia critica degli arti inferiori presentato dal dr. Palena alla prima conferenza

internazionale sull'angiografia con anidride carbonica come mezzo di contrasto tenutasi a Bologna quest'anno si pone principalmente due obiettivi: comparare l'accuratezza diagnostica di immagini ottenute con mezzi di contrasto iodato e con anidride carbonica ed effettuare un trattamento endovascolare utilizzando solo la CO<sub>2</sub> come mezzo di contrasto utilizzando come infusore Angiodroid.

Le conclusioni tratte da questo studio sono a favore dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto nel trattamento di questo tipo di pazienti in quanto è stata dimostrata una buona accuratezza diagnostica eliminando tutti i tipi di rischi che coinvolgono l'utilizzo di mezzo di contrasto iodati. Tuttavia lo studio si basa su un campione troppo piccolo per poterne generalizzare i risultati [ref 10].

I test sull'accuratezza diagnostica rispetto a un mezzo di contrasto standard hanno portato i risultati riportati nella tabella seguente [ref.9]:

Punteggio	Mezzo di contrasto	
	CO <sub>2</sub>	Iodato
Eccellente	38,8% (14/36)	50% (18/36)
Buono	44,4% (16/36)	44,4% (16/36)
Insoddisfacente	16,6% (6/36)	5,6% (2/36)
Da ripetere	0% (0/36)	0% (0/36)

Tabella 1. Tabella che associa un voto ad ogni immagine di uno stesso distretto ottenuta con anidride carbonica o con mezzo di contrasto iodato, le percentuali indicano quante immagini hanno ottenuto quel voto.



Questo studio propone anche i volumi di CO<sub>2</sub> da utilizzare nei vari distretti degli arti inferiori mostrati in figura 18.

Fig.18 A lato, vari distretti degli arti inferiori: in blu il femorale prossimale, in verde il femorale distale, in viola il genicolare e il tibiale prossimale, in giallo il tibiale distale e in rosso i piedi.

Sotto, tabella contenente i volumi, comprensivi di deviazione standard, di anidride carbonica utilizzati a seconda del distretto preso in esame.

Il tipo di patologia trattato prevede a volte come terapia l'amputazione degli arti inferiori stessi, l'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto ha portato degli ottimi risultati riguardanti il tasso di amputazioni e sopravvivenza in seguito all'esame diagnostico. In figura 19 si può vedere l'andamento del tasso di sopravvivenza senza amputazioni in relazione al tempo trascorso dopo la procedura, che si attesta al 60% dopo 6 mesi nel caso di utilizzo di anidride carbonica.



Segmento arteriale	Volume di CO <sub>2</sub> , mL
Femorale prossimale	46,3 ± 13,3
Femorale distale	50,0 ± 15,6
Genicolare + tibiale prossimale	66,9 ± 19,6
Medio + tibiale distale	72,1 ± 24,7
Piede laterale	76,4 ± 21,6
Piede anteroposteriore	83,6 ± 19,6

Fig.18 A sinistra i vari distretti degli arti inferiori: in blu il femorale prossimale, in verde il femorale distale, in viola il genicolare e il tibiale prossimale, in giallo il tibiale distale e in rosso i piedi. A destra in tabella sono riportati i volumi, comprensivi di deviazione standard, di anidride carbonica utilizzati a seconda del distretto preso in esame.

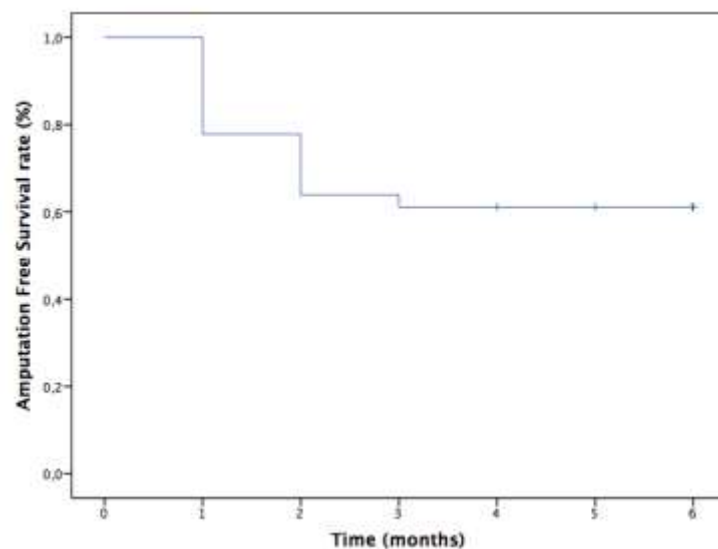


Fig.19 Tasso di sopravvivenza dei soggetti senza amputazione: in ascissa sono presenti i mesi trascorsi (FS=6 mesi), in ordinata il tasso percentuale di pazienti sopravvissuti senza amputazione.

### 3.3 Distretti cerebrali

Un numero sempre maggiore di studi ha provato la totale sicurezza dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto in angiografie al di sotto del diaframma. Angiografie cerebrali che utilizzano la CO<sub>2</sub> come mezzo di contrasto non sono ancora state effettuate sull'uomo a causa della neurotossicità del gas e del grande rischio di embolie cerebrali che ne deriva; queste infatti portano a deficit cognitivi e anche alla morte. Angiografie al di sopra del diaframma non vengono effettuate a causa della galleggiabilità dell'anidride carbonica e al suo possibile reflusso fino ai distretti cerebrali. All'inizio considerate assolutamente impraticabili,

Shifrin per primo dimostrò invece che era necessario continuare gli studi a riguardo; infatti, un campione di 14 cani, Shifrin non verificò alcun cambiamento nel loro encefalogramma e nemmeno nessun deficit neurologico dopo un'iniezione di 3-5 mL/kg di CO<sub>2</sub> a livello dell'arco aortico e della carotide, anzi rilevò un buon riempimento del lume arteriale e una discreta qualità di immagine [ref.11]. I risultati contrastanti riguardo l'utilizzo della CO<sub>2</sub> nei distretti cerebrali la rendono tutt'ora argomento di dibattito e sono presenti diversi studi ancora in corso sull'argomento. In questa parte dell'elaborato si vogliono analizzare i risultati ottenuti dallo studio di Shifrin e dallo studio analogo compiuto da Wilson e Boxer.

### 3.3.1 Studio di Shifrin

Questo studio è stato effettuato nel 1990 utilizzando un campione di 14 cani di entrambi i sessi più o meno dello stesso peso. Durante l'esame i cani venivano anestetizzati e il loro elettroencefalogramma (EEG) ed elettrocardiogramma (ECG) monitorato continuamente. Nove di questi cani hanno ricevuto delle iniezioni di CO<sub>2</sub> solamente nell'aorta ascendente; tre solamente nell'arteria carotidea destra e due in entrambe. Tutti i cani hanno ricevuto dalle quattro alle nove iniezioni manuali di anidride carbonica sotto controllo fluoroscopico; ogni iniezione era di 3-5 cm<sup>3</sup>/kg di CO<sub>2</sub> pura all'interno di una siringa di 60 cc. La testa dei cani era elevata di circa 30° per permettere un miglior riempimento preferenziale dei vasi cranici da parte del gas, un membro del campione ha ricevuto come iniezione non anidride carbonica pura ma aria ambientale nell'aorta ascendente. I risultati hanno mostrato che nessuno dei 14 cani ha avuto dei cambiamenti significanti nell'EEG e nell'ECG dopo l'iniezione del gas, il cane che ha ricevuto aria ambientale però è

deceduto dopo 20 secondi dall'iniezione. Tra i superstiti non si sono rilevati danni neurologici basandosi sul loro comportamento; due di questi sono stati sacrificati dopo 36 ore per effettuare studi macroscopici al cervello che non hanno mostrato alcun cambiamento dovuto a patologie. Le immagini ricavate hanno mostrato una visualizzazione eccellente dei vasi medio/grandi sia arteriosi che venosi.

Visti questi risultati Shifrin stesso e il suo team non riuscirono a spiegarsi come mai fossero così lontani dai risultati di altri loro colleghi che, con degli studi analoghi su altri animali, hanno mostrato risultati completamente diversi quali deficit neurologici, rottura della barriera ematoencefalica e ischemia a seguito di iniezioni di anidride carbonica. Shifrin comunque con questo studio ha dimostrato che sono necessari altri studi a riguardo.

### 3.3.2 Studio di Wilson e Boxer

Wilson e Boxer si sono posti come primo obiettivo di questo studio, più recente del precedente, quello di renderlo il più sistematico possibile per non andare incontro, come nel caso degli studi precedenti, a possibili mancanze che avrebbero potuto inficiare i risultati delle loro analisi. In questo studio quindi si è scelto un approccio sistematico per determinare se iniezioni di anidride carbonica, con le dosi utilizzate in clinica, andassero a danneggiare la barriera ematoencefalica e il cervello di un campione di 32 conigli della Nuova Zelanda (presentano una struttura delle arterie simile a quella umana). Questi sono stati anestetizzati e sottoposti a iniezioni singole o multiple di CO<sub>2</sub> attraverso un sistema di somministrazione composto da una serie di siringhe contenenti rispettivamente CO<sub>2</sub> e colorante Evans blue in soluzione salina che ha

permesso una migliore visualizzazione dell'interfaccia liquido/gas nel catetere che collegava il sistema con la carotide della cavia. Le iniezioni erano controllate da un timer elettronico e non duravano più di 3 secondi per imitare l'utilizzo in clinica con un dosaggio di 20 mL/min, quindi 1 mL per ogni somministrazione. Il procedimento seguito è stato uguale sia nel caso di iniezioni singole sia multiple (a parte una pausa di 2 minuti tra le iniezioni in questo caso): veniva fatta un'iniezione di Evans blue e subito dopo seguiva un'iniezione di CO<sub>2</sub>. Trenta minuti dopo poi il torace veniva aperto per analizzarne il sangue contenuto e anche il cervello fissato e analizzato. Il colorante Evans blue aveva anche il compito di mostrare quanto si danneggiasse la barriera ematoencefalica in quanto il suo forte legame con l'albumina contenuta nel sangue ne impedisce la fuoriuscita dai vasi sanguigni: nel caso fosse fuoriuscito avrebbe di fatto indicato un cedimento della barriera ematoencefalica. Il colorante serviva anche per capire quanta anidride carbonica fosse effettivamente andata a fluire nei vasi cerebrali, particolare che negli altri studi non era menzionato e che si può ipotizzare essere una delle cause dei risultati discordanti; questa era anche la principale critica mossa allo studio compiuto di Shifrin. L'esperimento di Wilson e Boxer è stato ripetuto anche lasciando una pausa di 6 ore tra le iniezioni e le analisi al cuore e al cervello: in questo caso i risultati hanno mostrato, tramite analisi istologiche, che tutti i conigli hanno subito un danneggiamento cerebrale in quanto si è vista una grande fuoriuscita del colorante. Nel primo set di esperimenti invece, dove erano state effettuate delle singole iniezioni, non si è rilevato alcun danneggiamento della barriera ematoencefalica per mancanza di fuoriuscita del colorante.

In altri studi simili effettuati sui ratti si sono visti per lo più gli stessi risultati e, a riconferma dei dati trovati, dosi di Evans blue venivano iniettate 24 ore dopo le iniezioni e mostravano che il danno causato alla barriera ematoencefalica dalla CO<sub>2</sub> era ancora in atto. Il meccanismo di rottura della barriera ematoencefalica però non è ancora del tutto chiaro: si pensa sia legato al cambiamento del pH che diminuisce a causa del gas oppure alla formazione di emboli dovuti al bolo di CO<sub>2</sub> che viene iniettato. Questo ultimo punto però non sembra essere molto plausibile a causa della buona qualità delle immagini ottenute sia in questo studio sia in quello di Shifrin (un embolo infatti bloccherebbe il flusso della CO<sub>2</sub> impedendo una buona visualizzazione) e per il fatto che l'anidride carbonica tende a diffondere molto velocemente e a non creare ostruzioni. Altre ipotesi di rottura riguardano la formazione di forze pressorie causate dal gas che andrebbero a rompere e a danneggiare le cellule dei tessuti con cui il bolo entra in contatto, ma queste tesi non sono state ancora confermate.

La conclusione che Wilson e Boxer traggono da questo studio è che ci sono ancora troppi meccanismi non chiari e il danneggiamento riscontrato della barriera ematoencefalica e delle cellule cerebrali rende l'anidride carbonica non adatta come mezzo di contrasto per i distretti al di sopra del diaframma.

## Conclusioni

Gli esami angiografici che utilizzano un mezzo di contrasto iodato sono diffusissimi e all'ordine del giorno in quanto garantiscono un'ottima qualità dell'immagine e una grande facilità di esecuzione. Tuttavia non si considera una grande fetta della popolazione che non può sostenere questo esame con questo tipo di contrasto a causa di intolleranze al mezzo di contrasto stesso o per patologie già in atto che verrebbero aggravate dall'utilizzo di mezzi iodati. La soluzione migliore per questi pazienti è l'utilizzo dell'anidride carbonica, unico mezzo di contrasto completamente non nefrotossico, poco dispendioso, privo di reazioni allergiche, a rapida eliminazione e in grado di garantire una qualità dell'immagine paragonabile a quelle ottenute con mezzi di contrasto standard (figura 20).

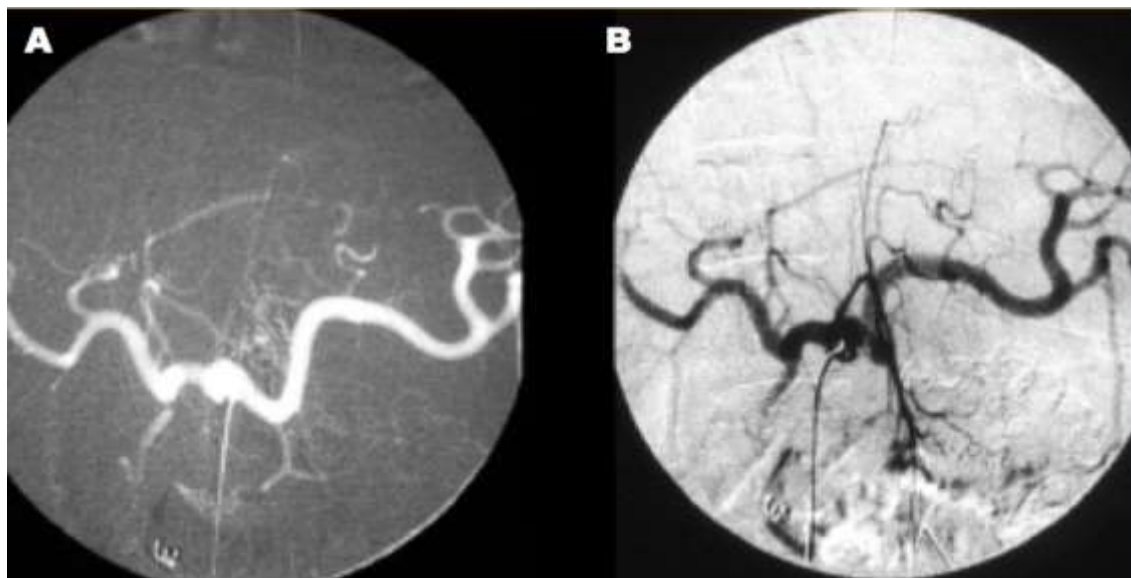


Fig.20 Confronto tra 2 angiografie dello stesso distretto corporeo. In A l'immagine è ottenuta con l'utilizzo di anidride carbonica e in B l'immagine è stata acquisita utilizzando un mezzo di contrasto iodato. È possibile apprezzare la differenza fondamentale tra l'utilizzo della CO<sub>2</sub> ed i mezzi di contrasto iodati: infatti la CO<sub>2</sub> è un mezzo passivo (si vede il negativo), mentre i secondi sono attivi e radioopachi.

La principale differenza nell'ottenimento dell'immagine deriva proprio da una delle proprietà caratterizzanti della CO<sub>2</sub>: la sua radiolucidità.

Le particolari proprietà dell'anidride carbonica non sono però tutte a vantaggio del suo utilizzo in clinica ma anzi ne complicano non poco aspetti fondamentali quali la metodologia di infusione e la possibilità di utilizzo solo al di sotto del diaframma.

L'infusione è stata per anni un blocco insuperabile nell'utilizzo della CO<sub>2</sub> come mezzo di contrasto a causa della difficile somministrazione che spesso risultava esplosiva e dall'impossibilità di controllare la direzione delle bolle di gas dovuta alla galleggiabilità dell'anidride carbonica, con il rischio conseguente che questa finisca nel flusso cerebrale causando embolie. La somministrazione risultava particolarmente laboriosa anche per il personale sanitario che doveva esercitarsi a lungo per effettuare questa tipologia di esame senza causare dolore al paziente, creando anche una certa diffidenza nella procedura. Grazie all'avvento di Angiodroid, unico sistema di somministrazione completamente automatico e digitale, si è semplificato non poco questo aspetto: ora la somministrazione è non esplosiva, controllata nella quantità e garantisce un'ottima qualità delle immagini.

L'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto è aumentato solo però con l'avvento delle tecniche di miglioramento dell'immagine quali la DSA e lo stacking; senza questi algoritmi migliorativi infatti le immagini non possono essere considerate soddisfacenti.

Altre problematiche riguardano la possibilità di formazione di embolie. Queste però sono dannose solo al di sopra del diaframma o se la testa del paziente è in posizione elevata rispetto al corpo, altrimenti la grande



solubilità dell'anidride carbonica e le dosi utilizzate in clinica non la rendono potenzialmente pericolosa per la formazione di emboli al di sotto del diaframma. Anche i problemi respiratori già in atto nel paziente sono superabili riducendo la dose di gas e aumentando la distanza di tempo tra le iniezioni. Nel caso di angiografie a livello addominale bisogna prendere degli accorgimenti per evitare gli artefatti da gas intestinali utilizzando un paddle.

Il grande vantaggio dell'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto è la completa rimozione dei CIN che sono potenzialmente fatali ai pazienti e che complicano non poco la terapia di recupero soprattutto per pazienti diabetici o con problemi renali. La probabilità che un paziente sviluppi un CIN viene stimata utilizzando diverse scale, tra le quali la più utilizzata è la scala Mehran. Queste scale sconsigliano o meno l'utilizzo di mezzi di contrasto iodato collocando i pazienti in diversi livelli di pericolosità a seconda che siano più o meno predisposti all'insorgere di CIN.

Gli utilizzi dell'anidride carbonica sono svariati e spaziano dalla diagnosi ad interventi a livello delle arterie e delle vene, viene applicata anche in casi di oncologia interventistica, raccomandata per pazienti sottoposti a dialisi e con patologie renali. Per quanto riguarda l'imaging del distretto cerebrale però sono ancora in corso dei dibattiti; infatti diversi studi mostrano risultati contrastanti. Lo studio effettuato da Shifrin mostra che, se vengono adeguatamente approfondite le conoscenze, una possibile applicazione sull'uomo non sia da escludere; altri studi invece come quello di Wilson e Boxer escludono totalmente l'utilizzo dell'anidride carbonica come mezzo di contrasto per il distretto cerebrale. Questo dibattito andrebbe ripreso considerando che gli studi effettuati non hanno

rispettato un protocollo d'azione preciso e prestabilito, in quanto la maggior parte degli esperimenti sono stati effettuati quando ancora non erano disponibili metodologie accurate di infusione rendendo l'esame estremamente operatore dipendente e spesso affetto da contaminazioni.

## **RIFERIMENTI**

Ref.1 Katayama H et al, Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media,1990

Ref.2 Thomas D. DuBose, American Society of Nephrology Congress, 15-20.11.06, San Diego

Ref.3-4 Kyung J. C, Carbon Dioxide Angiography: Scientific Principles and Practice” , 2015

Ref.5-Ref.6 Caridi J.G, presentazione del 20.09.16, Bologna

Ref.7 Giacoppo D, Circ. Cardiovasc. Interv. , 2015

Ref.8 Angiodroid s.r.l.

Ref.9-10 Palena L. M., presentazione del 20.09.16, Bologna

Ref.11 Shifrin E.G., Plich M.B., Verstandig A.G., Cerebral angiography with gaseous carbon dioxide CO, Cardiovasc. Surg., 1990

## **BIBLIOGRAFIA**

Presentazioni Power Point mostrate alla “First International Conference on CO<sub>2</sub> Angiography: technological aspects and clinical overview”, svoltasi il 20 Settembre 2016 all’Ospedale S.Orsola Malpighi (Bologna), di:

Caridi J. G. – “CO<sub>2</sub> Digital Subtraction Angiography and Intervention: What you need to know!” , “My 30 years of clinical experience”

La Manna G. – “Contrast Induced Nephropathy”

Palena L. M. – “Endovascular treatment of the arteries BTK in CLI patients”

Zannoli R. – “CO<sub>2</sub> is not a contrast medium: a bit of physics!”

Articoli e presentazioni di:

Angiodroid s.r.l – “ANGIODROID: Carbon dioxide interventional peripheral angiography”, dicembre 2013

Back M.R., Caridi J. G., Hawkins I. F., Seeger J.M. – “Angiography with carbon dioxide”, Nonoperative management of lower-extremity arterial disease, part II

Feltrin G. P., Zandonè M., Borile V., Rettore C., Miotto D.- “Fondamenti sui mezzi di contrasto iodati e reazioni avverse”, La Radiologia Medica, 2004

Hawkins I. F., Wilcox C. S., Kerns S. R., Sabatelli F. W. – “Co<sub>2</sub> Digital Angiography: A safer contrast agent for renal vascular imaging?”, National Kidney Foundation, 1994

Kyung J. C. – “Carbon Dioxide Angiography: Scientific Principles and Practice”, Vascular Specialist International, Vol. 31, No. 3, September 2015

Shifrin E.G., Plich M.B., Verstandig A.G., Gomori M. – “ Cerebral angiography with gaseous carbon dioxide CO<sub>2</sub>”, Cardiovascular Surgery, No.31, 1990.

Wilson A. J., Boxer M.M. – “Safety of carbon dioxide as contrast medium in cerebral angiography”, aprile 1998; “Neurotoxicity of angiographic carbon dioxide in the cerebral vasculature”, Investigative radiology, vol. 37, no. 10, 2002.

# Ringraziamenti

Vorrei ringraziare ancora la mia famiglia che è stata fondamentale nell'arco di questi anni con il suo sostegno e la sua leggerezza, partendo da mia madre che a volte si dimentica ancora il nome esatto del mio corso, mio padre che glielo ricorda sempre prontamente e mia sorella che c'è sempre nonostante tutti i suoi impegni.

Ringrazio tutti i miei amici, da quelli storici a quelli nuovi. Grazie davvero, spero di essere di sostegno per voi almeno tanto quanto voi lo siete per me.

Un grazie particolare spetterebbe a ognuno di voi ma provo a riassurmelo così: alle mie coinquiline da contratto e acquisite che nonostante i nostri scontri sono comunque una seconda famiglia, alle mie acide che né il tempo né la delocalizzazione geografica riescono a separare, alla cumpa di Cesena che con le nostre colazioni natalizie a ottobre è sempre stata in grado di allentare un po' la tensione, ai 7 che nonostante la disorganizzazione generale e i pacchi sono sempre in prima linea per qualcosa di importante.

Grazie Laura, anche se facciamo fatica ci riusciamo e ogni volta è come prendere una boccata d'aria fresca, ricaricare le batterie.

Grazie Mango, probabilmente senza di te non sarei qui in questo momento. Ti ringrazio per tutte le ripetizioni, per la carica che mi dai e per la dolcezza con cui mi tratti. Spero di poterti ringraziare anche alla prossima.

Grazie Ufo, che volevi essere inserito a parte a tutti i costi. Sei un fattone ma ti voglio bene.